

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて

メタボリックシンドロームと肥満

藤 中 雄 一

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成19年5月16日受付)

(平成19年5月25日受理)

肥満と動脈硬化性疾患

現在、感染症や飢餓を克服している欧米を中心とした先進国において最も健康障害をきたす脅威として捉えられているものが悪性腫瘍と動脈硬化性疾患である。肥満者で平均寿命が短縮する事実は以前からよく知られており¹⁾通念化していたが(図1), 1947年に Vague が上半身肥満と糖尿病・心血管疾患の関連性を指摘して以来²⁾, 肥満は動脈硬化性疾患の危険因子として理解されるようになった。特に動脈硬化症の基礎疾患である耐糖能異常, 高血圧, 高脂血症と肥満を含めた4因子は高率に, しかも重複して発症し易いことが報告されるようになり³⁻⁵⁾, 心血管疾患の増加とともに1980年頃からは, 「シンドローム X」⁶⁾や「死の四重奏」⁷⁾などの一つの症候群として捉える傾向が現れた。その根拠としてはこれら個々の疾患が診断基準を満たさない軽症であっても, 併発することにより心血管イベントの発生率が上昇するため, 心血管疾患を予防するためには包括的に評価し得る新たな疾患概念・診断基準が必要となったことがある。また, 発症機序に共通する一つの病因を仮定した概念も現れ,

すなわち, インスリン抵抗性を原因としたものとして DeFronzo により「インスリン抵抗性症候群」が提唱された⁸⁾。しかし, インスリン抵抗性が必ずしも肥満を伴わないことやインスリン抵抗性の発症機序, 動脈硬化に至る機序などが不明瞭であったことから, 「シンドローム X」でも取り上げられていた上半身肥満をより具体的な原因とした「内臓脂肪症候群」が松澤らにより提唱された⁹⁾。現在は「メタボリックシンドローム」として国際的にも呼称の統一が図られているが, 診断基準にはインスリン抵抗性を主体とした WHO 基準, 内臓脂肪蓄積を主体とした日本基準と IDF 基準, それらの中道である NCEP ATP III 基準が並立している(表1)。このような経緯を考慮した場合, メタボリックシンドロームにおける肥満は単なる一つの構成因子以上の意味を持ち, 肥満によりきたし得る病態がメタボリックシンドロームであると理解でき, 「まず, 肥満ありき」と言える。

また, 高コレステロール血症や糖尿病に対する治療が効果を上げる一方で, 動脈硬化性疾患の発症予防に対しては十分な効果が上がらなかったことから, これらをメタボリックシンドロームの一部として捉えた治療の重要性が高まってきた。それとともに肥満に対する知見も徐々に深まりつつあり, 脂肪組織の持つ生理的意義や病態との関連性も解明されてきている。1994年に Zhang らが体重を調節しているレプチンを脂肪組織から同定して以来¹⁰⁾, 脂肪細胞から分泌されるいわゆるアディポサイトカインの存在が知られるようになり, 脂肪組織がエネルギー代謝を能動的に制御している器官として理解されるようになった。このことは, 肥満, 特に内臓脂肪型肥満が種々のアディポサイトカインの異常をもたらすことによりインスリン抵抗性や脂質代謝異常などの動脈硬化危険因子を惹起し得ることを示している。以上のような病態解釈を背景に, 2004年に設定された本邦の診断基

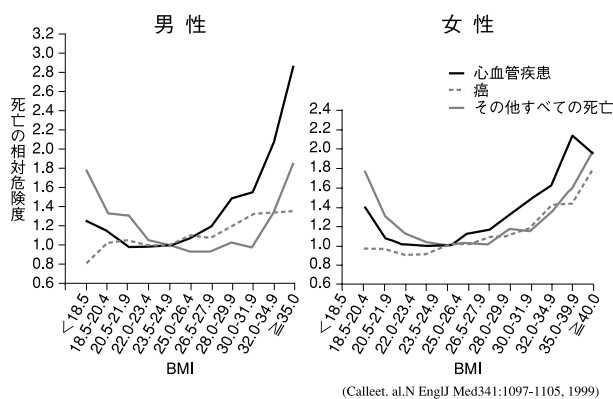


図1 体重と死亡率との関連性

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

WHO：World Health Organization, NCEP ATP III：National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, IDF：International Diabetes Federation, TG：血清中性脂肪, FPG：空腹時血糖

	WHO (1998)	NCEP ATP III (2005)	日本 (2005)	IDF (2005)
必須項目	高インスリン血症 または 空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$		臍部腹囲 男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$	臍部腹囲の増加 基準は民族により異なる
	①～④より2項目以上	①～⑤より3項目以上	①～③より2項目以上	①～③より2項目以上
肥 満	①ウエスト/ヒップ比 男性 >0.90 女性 >0.85 かつ/または BMI $>30\text{kg/m}^2$	①臍部腹囲 男性 $\geq 102\text{cm}$ 女性 $\geq 88\text{cm}$	(必須項目にあり)	(必須項目にあり)
高脂血症	② TG $\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または HDL-C 男性 $<35\text{mg/dl}$ 女性 $<39\text{mg/dl}$	② TG $\geq 150\text{mg/dl}$ ③ HDL-C 男性 $<40\text{mg/dl}$ 女性 $<50\text{mg/dl}$	① TG $\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または HDL-C 男性 $<40\text{mg/dl}$ 女性 $<50\text{mg/dl}$	① TG $\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または HDL-C $<40\text{mg/dl}$
高血圧	③ $\geq 140/90\text{mmHg}$	④ $\geq 130/85\text{mmHg}$	② $\geq 130/85\text{mmHg}$	② $\geq 130/85\text{mmHg}$
耐糖能異常	(必須項目にあり)	⑤ FPG $>100\text{mg/dl}$	③ FPG $\geq 100\text{mg/dl}$	③ FPG $\geq 110\text{mg/dl}$
その他	④微量アルブミン尿			

準では内臓脂肪蓄積を必須項目とし、検診にも利用可能な簡便な指標として臍高での腹囲が設定された。腹囲の閾値については、男性では85cm以上、女性では90cm以上とされているが、これらの数値はCTスキャンによる臍高での内臓脂肪面積が糖尿病などの健康障害をきたすと言われている100cm²以上となる平均値として算出されている。腹囲の閾値は民族により異なる数値が設定されているが、これは肥満に対する感受性が民族により異なることに由来しているとされている。つまり、日本人は欧米人に比べて肥満に対する感受性が高く、わずかな体重増加で糖尿病や動脈硬化性疾患を発症するとされ、肥満の診断基準にも反映されているのであるが(表2)。

表2 肥満診断基準の相違

日本ではBMI25～28で耐糖能異常、2型糖尿病、高血圧、高脂血症発症の危険率が約2倍に上昇する。

BMI 値	日本肥満学会	WHO
～18.5	低体重	低体重
18.5～24.9	普通体重	正 常
25.0～29.9	肥満(1度)	肥満前段階
30.0～34.9	肥満(2度)	肥満Ⅰ度
35.0～39.9	肥満(3度)	肥満Ⅱ度
40.0～	肥満(4度)	肥満Ⅲ度

Body Mass Index (BMI) = 体重(kg)/身長²(m)

異論も多く、今後再検討を必要とする可能性もある。しかし、体重増加に対する感受性の相違は、日本人を始めとするアジア人では肥満者において内臓脂肪型肥満の比率が高いことを反映していると言われている。糖・脂質代謝や脂肪細胞の分化・増殖などに関連する遺伝子群の相違が関与しているとされ、インスリン抵抗性の遺伝背景とともに現在、研究が進められている。

肥満とアディポサイトカイン

脂肪細胞は種々のアディポサイトカインを分泌していることが知られている。メタボリックシンドロームの病態には内臓脂肪から分泌されるアディポサイトカインの関与が指摘されており、その中でも最も多量に分泌されているアディポネクチンは肝臓、骨格筋でインスリン感受性を改善し¹¹⁾、血管内皮では接着分子の発現を制御して単球接着を抑制する¹²⁾ことなどにより動脈硬化進展を抑制することから、メタボリックシンドロームとの関与が示唆されている。血清アディポネクチン濃度は内臓脂肪型肥満者では低下していることが知られており、メタボリックシンドロームの進展・増悪に一致する。また、脂肪組織の質的な違いもアディポサイトカインから解明されてきており、アディポネクチンを始めとするインス

リン抵抗性を改善しうるアディポサイトカインは、小型脂肪細胞で主に分泌されているが、脂肪細胞の大型化とともに分泌が低下し、代わって $\text{TNF}\alpha$ などのインスリン抵抗性を惹起する炎症性サイトカインが分泌されるようになる。事実、脂肪細胞の分化・増殖を誘導する核内受容体であるペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ (Peroxisome Proliferated-Activated Receptor: $\text{PPAR}\gamma$) のアゴニストはインスリン抵抗性を改善することから糖尿病治療薬として臨床の場で既に使用されているが、その機序としては脂肪細胞を分化・増殖させることにより細胞周期を短くして大型脂肪細胞を小型脂肪細胞に置換することが考えられている。また、本邦で臨床使用されている $\text{PPAR}\gamma$ アゴニストであるピオグリタゾンでは、糖尿病患者への投与に於いて大血管障害を予防する効果が確認されており¹³⁾、メタボリックシンドロームの進展機序や動脈硬化性疾患と内臓脂肪との関連性を考える上で興味深い。

脂肪組織とステロイド代謝

メタボリックシンドロームの特徴である肥満、高血圧、高脂血症、耐糖能異常は、グルココルチコイド過剰症である Cushing 症候群の所見と類似していることから、メタボリックシンドロームでステロイド代謝異常が関与している可能性が考えられていた。実際にはメタボリックシンドロームの患者で血中コルチゾール濃度の上昇は認められないが、肥満を有する 2 型糖尿病患者や内臓脂肪型肥満者では不活性型のコルチゾンを活性型のコルチゾールに変換する 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β -HSD1) 活性が脂肪組織内で相対的に上昇していることが知られている¹⁴⁾。脂肪組織における 11β -HSD1 の発現量と BMI などの肥満指数や HOMA-R との相関性も報告されており¹⁵⁾、 11β -HSD1 の遺伝子多型とメタボリックシンドロームとの関連についても指摘されている。これらのことから内臓脂肪蓄積は、脂肪組織という末梢組織内において限局性のステロイド過剰状態を生じることにより Cushing 症候群様の病態を形成し、それがメタボリックシンドロームの発症・進展の一因となっている可能性が考えられる。現在、メタボリックシンドロームに対して 11β -HSD1 の活性を治療マーカーとする検討や 11β -HSD1 阻害剤による治療も検討されている。

結 語

脂肪細胞の分子生物学的研究はまだ始まったばかりであり、メタボリックシンドロームの発症や病態の進展における脂肪細胞の意義は不明な点も多いが、肥満、特に内臓脂肪型肥満が本症候群において重要な因子であることは確かである。肥満の進展には遺伝的背景の関与もあるが、環境因子が最も大きく影響を及ぼしていると考えられ、生活習慣を改善することによる内臓脂肪のコントロールは動脈硬化の一次予防に重要である。その意味で「腹囲」は測定が簡便であり、診断や治療効果の判定指標として家庭や検診の場で容易に測定可能な、汎用性の高い優れたマーカーと言える。

文 献

1. Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., *et al.* : Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, **341** : 1097-1105, 1999
2. Vague, J. : La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse. Med.*, **30** : 339-340, 1947
3. Avogaro, P., Crepaldi, G., Enzi, G., Tiengo, A. : Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acto. Diabetol. Lat.*, **4** : 36-41, 1967
4. Haller, H. : Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z. Gesamte. Inn. Med.*, **32** : 124-128, 1977
5. Singer, P. : Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Z. Gesamte. Inn. Med.*, **32** : 129-133, 1977
6. Reaven, G. M. : Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37** : 1595-1607, 1988
7. Kaplan, N. M. : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, **149** : 1514-1520, 1989
8. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, **14** : 173-194, 1991

9. Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Tarui, S. : Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, **36** : 54-59, 1987
10. Zhang, Y., Proenca, M., Maffel, M., Barone, L., *et al.* : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, **374** : 425-432, 1994
11. Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., *et al.* : Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.*, **13** : 332-339, Epub2007
12. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., *et al.* : Novel Modulator for Endothelial Adhesion Molecules Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin. *Circulation*, **100** : 2473-2476, 1999
13. Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. A., Erdmann, E., *et al.*: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, **366** : 1279-1289, 2005
14. Valsamakis, G., Anwar, A., Tomlinson, J. W., Shackleton, C. H., *et al.* : 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89** : 4755-4761, 2004
15. Lindsay, R. S., Wake, D. J., Nair, S., Bunt, J., *et al.* : Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88** : 2738-2744, 2003

Metabolic syndrome and obesity

Yuichi Fujinaka

Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

It is well-known that obesity causes several disease, especially, cardiovascular disease. The metabolic syndrome-the cluster of obesity, impaired fasting glucose, elevated triglycerides, low high-density lipoprotein cholesterol, and hypertension, has been identified as an independent risk factor for cardiovascular disease. In this syndrome, abdominal obesity play a critical role for development of insulin resistance and atherosclerosis. Recently it is reported that visceral fat accumulation brings impaired adipocytokine environment such as increase of inflammatory cytokine and decrease of adiponectin. On the other hand, adipose tissue has an ability to activate cortisone that causes steroid excess in peripheral tissue. Though it seems to need some reevaluation, waist circumference is an useful biomarker for clinical intervention in the metabolic syndrome which aims to avoid the development of cardiovascular disease.

Key words : metabolic syndrome, obesity, adipocyte, adipocytokine, visceral fat